



TITLE:

# エピジェネティック制御因子による酸化ストレス耐性の制御における組織間コミュニケーションの解明( Abstract\_要旨 )

AUTHOR(S):

農野, 将功

---

CITATION:

農野, 将功. エピジェネティック制御因子による酸化ストレス耐性の制御における組織間コミュニケーションの解明. 京都大学, 2020, 博士(生命科学)

ISSUE DATE:

2020-05-25

URL:

<https://doi.org/10.14989/doctor.k22676>

RIGHT:

許諾条件により本文は2020-12-31に公開

(続紙 1 )

京都大学	博士 (生命科学)	氏名	農野 将功
論文題目	エピジェネティック制御因子による酸化ストレス耐性の制御における組織間コミュニケーションの解明		
(論文内容の要旨)			
<p>エピジェネティクスは、DNAやヒストンへの後天的な化学修飾を通して遺伝子発現が制御される仕組みである。近年の研究によって、エピジェネティクスが酸化ストレス耐性を含む生体の恒常性維持に深く関与することが明らかになりつつある。しかし、個体全身の酸化ストレス耐性の制御において、個体のどの組織でエピジェネティクスの変化が起きることが重要であるか、また各組織がどのように連携して酸化ストレス耐性を制御しているかについては、未だその多くが明らかではない。本研究において申請者は、線虫 <i>Caenorhabditis elegans</i> を用いた解析から、エピジェネティック情報を伝達する腸・生殖腺の組織間コミュニケーションが、個体の酸化ストレス耐性を制御することを見出した。線虫のヒストンH3K4トリメチル化修飾因子である <i>ash-2</i> を腸組織及び生殖腺で欠損させると酸化ストレス耐性が上昇し、ヒストンH3K4脱メチル化酵素 <i>rbr-2</i> をそれぞれ同一組織で同時にノックダウンすることでその効果が抑制されることを見出した。さらに、腸組織の <i>ash-2</i> の欠損による酸化ストレス耐性の上昇が、生殖腺の <i>rbr-2</i> のノックダウンによって抑制されることも明らかになった。また、腸組織で <i>ash-2</i> を欠損した線虫の生殖腺において、ヒストンH3K4トリメチル化レベルが減少することが分かった。これらの結果から、腸から生殖腺へとエピジェネティック情報を伝達する機構が存在し、この組織間コミュニケーションが個体の酸化ストレス耐性を上昇させることが分かった。さらに興味深いことに、腸組織で <i>ash-2</i> を欠損した親世代の個体から産まれてきた子世代において、酸化ストレス耐性の上昇が見られた。この結果から、親世代の生殖腺におけるエピジェネティック変化を介して酸化ストレス耐性上昇が次世代へと継承されることが明らかになった。次に、腸・生殖腺の組織間コミュニケーションを担う分子メカニズムを解析した結果、腸組織における転写因子DAF-16が、腸組織の <i>ash-2</i> の欠損による酸化ストレス耐性上昇と、次世代への継承の両方に必要であることが分かった。さらに、マイクロアレイを用いて、腸組織で <i>ash-2</i> をノックダウンした際に発現が変化した遺伝子を抽出し、酸化ストレス耐性上昇への寄与を調べた。その結果、腸組織での <i>ash-2</i> ノックダウンにより発現が減少した遺伝子 <i>F08F1.3</i> を腸組織で欠損すると、個体の酸化ストレス耐性が上昇し、その効果が次世代へと継承されることを見出した。以上の結果から、申請者は次のような組織間コミュニケーションの分子機構を提唱する。(1)腸組織で <i>ash-2</i> を欠損すると、転写因子DAF-16の機能や <i>F08F1.3</i> の発現低下を介して腸組織から生殖腺へと情報が伝わり、(2)生殖腺においてRBR-2の働きによりヒストンH3K4脱メチル化が生じることで個体の酸化ストレス耐性が上昇し、(3)生殖腺で生じたエピジェネティック変化を介して酸化ストレス耐性上昇が子世代へと継承される。本研究により、エピジェネティック情報を伝達する腸・生殖腺の組織間コミュニケーションによる個体の酸化ストレス耐性制御メカニズムの一端が明らかになった。</p>			

(論文審査の結果の要旨)

申請者は、線虫のヒストン修飾因子による個体の酸化ストレス耐性制御において、腸組織から生殖腺へとエピジェネティック情報を伝達する機構が存在し、この組織間コミュニケーションが親世代および次世代の酸化ストレス耐性を上昇させることを見出した。申請者はまず、線虫のヒストンH3K4トリメチル化修飾因子である*ash-2*を腸組織及び生殖腺でノックダウンすると酸化ストレス耐性が上昇すること、またヒストンH3K4脱メチル化酵素*rbr-2*をそれぞれ同一組織で同時にノックダウンすることでその上昇が抑制されることを見出した。次に申請者は、腸組織の*ash-2*の欠損による酸化ストレス耐性の上昇が、生殖腺の*rbr-2*のノックダウンによって抑制されることを明らかにし、さらに腸組織で*ash-2*を欠損した線虫の生殖腺において、ヒストンH3K4トリメチル化レベルが減少することを見出した。これらの結果は、腸から生殖腺へとエピジェネティック情報を伝達する機構が存在し、この組織間コミュニケーションが個体の酸化ストレス耐性を上昇させることを示唆している。さらに申請者は、腸組織で*ash-2*を欠損した親世代から産まれてきた子世代および孫世代において、酸化ストレス耐性が上昇することを見出した。この結果は、親世代の生殖腺におけるエピジェネティック変化を介して酸化ストレス耐性上昇が次世代へと継承されることを示唆している。続いて、腸・生殖腺の組織間コミュニケーションを担う分子メカニズムを調べるため、線虫のストレス応答に関与する因子に着目して解析した結果、腸組織における転写因子DAF-16が、親世代および子世代における酸化ストレス耐性上昇に必要であることを見出した。さらに、腸・生殖腺の組織間コミュニケーションを仲介する因子についてマイクロアレイを用いて解析した結果、腸組織での*ash-2*ノックダウンにより発現が減少した遺伝子*F08F1.3*を腸組織で欠損すると、個体の酸化ストレス耐性が上昇し、その効果が次世代へと継承されることを見出した。これらの結果から、腸組織の転写因子DAF-16の機能や*F08F1.3*の発現低下を介して、腸組織から生殖腺へと情報が伝わることを示唆された。以上のように、本論文は生命科学に関する高度で幅広い学識、専攻分野における優れた研究能力、そして生命科学の理解・発展に寄与する新しい発見もしくは概念等が示されており、論理的かつ一貫性を持って記述されている。よって博士(生命科学)の学位論文として価値あるものと認めた。更に、令和2年3月10日論文内容とそれに関連した口頭試問を行った結果、合格と認めた。

論文内容の要旨及び審査の結果の要旨は、本学学術情報リポジトリに掲載し、公表とする。特許申請、雑誌掲載等の関係により、学位授与後即日公表することに支障がある場合は、以下に公表可能とする日付を記入すること。(ただし、学位規則第8条の規定により、猶予期間は学位授与日から3ヶ月以内を記入すること。)

要旨公開可能日：                      年                      月                      日